AUS DER II. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG
DES BÜRGERSPITALS BASEL
CHEFARZT: PROF. DR. H. LUDWIG
ARBEIT UNTER DER LEITUNG VON PD DR. A. WALSER

Die Behandlung der Hyperthyreose mit Perchlorat

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Peter Dreyfus
von Genf

1962

DRUCKEREI CRATANDER AG, BASEL
1963

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt

auf Antrag von

Prof. Dr. med. H. Ludwig

Tag der Promotion: 26. November 1962

Einleitung

Es bestehen heute grundsätzlich drei verschiedene Methoden zur Behandlung von Hyperthyreosen:

1. Die medikamentöse Behandlung
2. Die Strahlenbehandlung mit radioaktivem Jod, Jod 131
3. Die chirurgische Behandlung.

Zur erfolgreichen medikamentösen Behandlung stehen heute die Thyreostatica zur Verfügung. Diese lassen sich gliedern in:

a) eine Gruppe organischer Verbindungen, deren Hauptvertreter sind: Thiourazil, Methyl- und Propylthiourazil, Merkaptoimidazol, Methylmerkaptoimidazol und 2-Carbäthoxy-Merkazol;
b) *eine Gruppe anorganischer Anionen mit dem Perchlorat als Hauptvertreter.*

Lange Zeit war Thiocyanat die einzige anorganische Verbindung, von der man wusste, dass sie bei längerer Applikation zur Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion führt. 1944 wiesen Franklin und Mitarbeiter nach (5), dass Thiocyanat die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse hemmt. Infolge der zu hohen Toxizität von Thiocyanat ergaben sich aus jenen Untersuchungen jedoch keine Konsequenzen für die Behandlung von Hyperthyreosen.

1952 untersuchten Wyngaarden und Mitarbeiter (15) in Tierversuchen eine ganze Reihe von anorganischen Anionen mit der Fragestellung, ob ähnliche Wirkungen wie mit Thiocyanat zu erzielen wären. Es stellte sich dabei heraus, dass von den untersuchten Anionen das Perchlorat in seiner Wirkung besonders günstig war. Es hat eine hemmende Wirkung auf die Jodspeicherung, die im Vergleich zu Thiocyanat zehnmal stärker ist. Später stellte sich heraus, dass die Toxizität von Perchlorat im Gegensatz zu Thiocyanat sehr gering ist.

Der Wirkungsmechanismus von Perchlorat

Um den Unterschied in der Wirkungsweise des Perchlorats von derjenigen der organischen Thyreostatica aufzeigen zu können, müssen die Schritte des Aufbaus der Schilddrüsenhormone kurz dargestellt werden.

1. Freies Jodid aus dem Blutplasma wird von der Schilddrüse gegen ein Konzentrationsgefälle Schilddrüse — Blut konzentriert.
2. Gespeichertes Jodid wird mit Hilfe von Enzymen zu Jod oxydiert und organisch gebunden. Tyrosin wird zu Monojodtyrosin.
3. Monojodtyrosin wird wahrscheinlich zu Dijodtyrosin jodiert.
4. Zwei Dijodtyrosinmoleküle werden zu Tetrajodthyronin gekoppelt (Thyroxin).
5. Das andere wichtige Schilddrüsenhormon Trijodthyronin wird gebildet:
   a) durch Koppelung von Monojodtyrosin an Dijodtyrosin;
   b) über eine partielle Dejodierung von Thyroxin.

Die organischen Thyreostatica, deren Wirkungsmechanismus noch umstritten ist, greifen sehr wahrscheinlich in der zweiten und dritten Phase des obigen Schemas der Biosynthese des Schilddrüsenhormons ein. Neuere Untersuchungen haben nämlich gezeigt, dass die Wirkung dieser Medikamente auf einer Hemmung der oxydierenden Fermente beruht, die am Einbau von oxydiertem Jodid in organische Bindung beteiligt sind. Diese Hemmung wirkt nicht nur in der initialen Jodidoxydation, sondern auch in der Bildung von Mono- und Dijodtyrosin.

Die Wirkungsweise der anorganischen Anionen ist grundsätzlich anderer Art. Ihre Hauptwirkung beruht auf einer selektiven Hemmung der Jodidkonzentrierung durch die Schilddrüse. Zudem wird nach Perchloratgaben bereits in der Schilddrüse vorhandenes Jod ausgeschwemmt. Perchlorat hemmt also ausschliesslich die erste Phase der Hormonsynthese in der Schilddrüse. Somit steht für die weiteren Synthesenschritte kein Jod zur Verfügung.

Bisherige klinische Erfahrungen mit Perchlorat in der Behandlung von Hyperthyreosen

Es gibt heute schon eine recht umfangreiche Literatur über die klinische Erfahrung mit Perchlorat. Die ersten Angaben über den klinischen Gebrauch von Perchlorat in der Behandlung von Hyperthyreosen stammen aus USA und England aus dem Jahre 1954 (14, 6). Diesen folgten in erster Linie die Erfahrungen aus Deutschland (8, 7, 4, 2, 1, 9, 12, 10, 11).

Es wurde allgemein festgestellt, dass bei der Therapie mit Perchlorat günstige Resultate erzielt wurden.

Dosierung und Dauer der Therapie

Bei der Dosierung von Perchlorat spielen geographische Unterschiede eine Rolle, die wohl vor allem in dem verschiedenen Jodgehalt von Luft, Wasser und Nahrung ihren Grund haben. So war zum Beispiel in Norddeutschland bzw. Dänemark die initiale Dosis von 2000 mg täglich zur Erzielung eines kräftigen, rasch einsetzenden therapeutischen Effektes notwendig, während in Österreich die entsprechende Dosis nur 120 mg täglich betrug (10). Entsprechend gross oder klein wird auch die Erhaltungsdosis gewählt, wobei die Erhaltungsdosis immer dem Einzelfall angepasst werden muss. Bei genügend hoher Anfangsdosierung kommt es bei der Behandlung mit ClO_4 innerhalb von drei Wochen zu einem befriedigenden therapeutischen Erfolg, worauf man auf eine individuelle Erhaltungsdosis zurückgeht.

Die Ausscheidung von Perchlorat im Urin geht sehr rasch vonstatten. Sie beginnt bereits nach 15 Minuten und beträgt nach 12 Stunden 70 % und erreicht nach 24 Stunden 85 bis 90 %. Die Wirkung einer Einzeldosis von 100 mg Perchlorat dauert 6 Stunden (10).

Toxizität und Nebenwirkungen

In einer Zusammenstellung von Krüskemper (11), in welcher er über eine Zahl von 881 Fällen, die mit Perchlorat behandelt wurden, berichten kann, wird die geringe Toxizität von Perchlorat im Vergleich zu den organischen Thyreostatica hervorgehoben. Es wird insbesondere keine Agranulocytose und nur ein Fall von Leukopenie beschrieben. In einer englischen Publikation (3), in welcher ein Vergleich von KCl O_4, Methylthiourazil und Carbimazol in der Behandlung der Thyreotoxikose angestellt wird, weisen die Autoren darauf hin, dass Perchlorat in täglichen Mengen von 600 bis 1000 mg weniger Nebenerscheinungen als in täglichen Dosierungen von 1,5 bis 2,0 g hervorruft. Der niedrige Dosierungsbereich löste auch weniger Nebenwirkungen aus als Methylthiourazil oder Carbimazol in therapeutisch äquivalenten Dosen. Unter hohen Dosen von Perchlorat entwickelte sich ein Fall von Arganulocytose. Es wurde von diesen wie auch von anderen Autoren festgestellt, dass der Indikationsbereich des Perchlorats denjenigen des organischen Thyreostatica umfasst und dass ausserdem Cl O_4 zur operativen Vorbereitung sowie zur Therapie von Thyreotoxikosen in der Schwangerschaft geeignet ist (8, 1).

Von amerikanischen Autoren wurde kürzlich berichtet, dass unter der Therapie mit Cl O_4 bei einem Kinde ein nephrotisches Syndrom auftrat. Der Zusammenhang der Perchlorattherapie mit dem aufgetretenen nephrotischen Syndrom wurde für möglich gehalten (13).

II. Eigene Untersuchungen

An der zweiten medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel wurden im Laufe der letzten zwei Jahre 19 Patienten und Patientinnen, die an Hyperthyreosen litten, mit einem Perchloratpräparat [1] behandelt. Durch klinische Nachkontrolle sowie mit Hilfe von Laboruntersuchungen (Grundumsatz, Plasma-Eiweissjod) und der Schilddrüsenfunktionsprüfung mit Radiojod J 131 konnte der Verlauf der Hyperthyreose bei diesen Kranken überprüft und die Wirksamkeit der Perchlorattherapie untersucht werden.

Bei den 19 Untersuchten handelt es sich um 15 Frauen und 4 Männer im Alter von 23 bis 75 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 59 Jahre.

Bei der klinischen Untersuchung wurde systematisch erhoben und festgestellt:

A) *Subjektive Symptome*
1. Müdigkeit
2. Nervosität
3. Temperaturabhängigkeit
4. Herzklopfen

B) *Objektive Symptome*
1. Strumagrösse, resp. Halsumfang
2. Tachycardie
3. Körpergewicht (Abnahme — Zunahme)
4. feinschlägiger Fingertremor
5. Schweissausbrüche
6. Durchfälle und Hyperdefäkation
7. Augensymptome: Gräfesches, Möbiussches und Stellwagssches Zeichen
8. Exophthalmus

In der Folge sollen zuerst die Resultate, welche wir bei den 19 untersuchten Fällen fanden, beschrieben und an drei im Detail aufgezeichneten Fällen näher dargestellt werden.

[1] Irenat ® in Tropfenform, 20 Tropfen = 400 mg.
Hersteller: TROPONWERKE, Köln.

19 Fälle behandelt mit Perchlorat

Patient	Klinische Symptome subjektiv		objektiv		Laboratoriums-Resultate J-131		PBI		GU		Therapie Dauer	Initial-Dosis	Erhaltungs-Dosis
	vorher	nachher	vorher	nachher	vor	nach	vor	nach	vor	nach			
1. A. M. f. 41jährig	×	+	×	++	e	g	e	g			5 Monate	600 mg/d	600 mg/d
2. M. A. f. 70jährig	×	+	×	++			0	—	0	—	6 Monate	1600 mg/d	600 mg/d
3. B. E. f. 59jährig	×	++	×	++	e	g	0	—	0	—	4 Monate	1000 mg/d	1000 mg/d
4. B. G. f. 46jährig	×	++	×	++	e	g	e	g	e	g	6 Monate	1600 mg/d	600 mg/d
5. B. I. f. 66jährig	×	++	×	++	e		e		e	g	1 Monat	1000 mg/d	
6. W. M. f.	×	++	×	+			0		0		1 Monat	600 mg/d	
7. J. M. f. 64jährig	×	++	×	++	e	g	e	g	0	—	7 Monate	900 mg/d	600 mg/d
8. F. K. f. 66jährig	×	+	×	+	e						1 Monat	1200 mg/d	
9. M. R. f. 71jährig	×	+	×	+			e		0		1 Monat	400 mg/d	
10. G. K. f. 72jährig	×	++	×	+	e	g	e	g	e	—	15 Monate	500 mg/d	500 mg/d
11. H. U. f. 23jährig	×	+	×	+	e		e		e	g	3 Monate	600 mg/d	200 mg/d
12. H. R. f. 60jährig	×	++	×	++					0		1 Monat	300 mg/d	

Patient	Klinische Symptome				Laboratoriums-Resultate						Therapie		
	subjektiv		objektiv		J-131		PBI		GU		Dauer	Initial-Dosis	Erhaltungs-Dosis
	vorher	nachher	vorher	nachher	vor	nach	vor	nach	vor	nach			
13. B. E. f. 74jährig	×	++	×	++	e	g	e	g	0		9 Monate	800 mg/d	200 mg/d
14. E. F. f. 75jährig	×	++	×	+	e	g	e	g	e	g	4 Monate	1000 mg/d	900 mg/d
15. K. A. f. 48jährig	×	+	×	+	e	—	0	—	0		6 Monate	1000 mg/d	400 mg/d
16. A. T. m. 62jährig	×	++	×	+	e	g	e	g	e	g	13 Monate	600 mg/d	300 mg/d
17. S. R. m. 54jährig	×	++	×	++	e	g	e		e		16 Monate	600 mg/d	400 mg/d
18. V. S. m. 56jährig	×	+	×	++	e	g	e	g	0	—	8 Monate	800 mg/d	500 mg/d
19. S. F. m. 42jährig	×	+	×	+	e	—			0		8 Monate	900 mg/d	600 mg/d

Zeichenerklärung:

f = weiblich
m = männlich

× = hyperthyreotische Symptome
0 = normal
e = erhöht
g = gesenkt

\+ = gebessert
++ = geheilt
— = unverändert

Resultate der Untersuchungen

a) *Subjektive Symptome*

Müdigkeit, Nervosität, Temperaturabhängigkeit, Herzklopfen.
Wir fanden einen Rückgang dieser Symptome bei allen 19 Patienten, die wir untersucht haben.

b) *Objektive Symptome*	Fälle vor Therapie	Fälle nach Therapie		
		+	—	−−
Struma	16	1	13	2
Tachycardie	11	10	1	
Körpergewicht	in 18 Fällen unter der Therapie angestiegen, wobei nach Angabe der Patienten vor der Therapie meist eine Gewichtsabnahme stattfand.			
feinschlägiger Fingertremor	13	9	4	
Schweissausbrüche	8	5	3	
Durchfälle und Hyperdefäkation	6	6		
Augensymptome (Graefesches, Möbiussches, Stellwagsches Zeichen)	4	3	1	
Exophthalmus	1	1		
	Daneben ist in einem Fall ein Exophthalmus unter der Therapie aufgetreten.			

Zeichenerklärung:

\+ = gebessert
— = unverändert
−− = verschlechtert

c) *Laboratoriumsresultate*

1. *Schilddrüsen-Funktions-Prüfung mit Radiojod J 131*
bei 15 Fällen

J 131 Uptake (24 h)

	vor	nach	
> 50 %	15	2	> 50 %
		10	< 50 %
		3	keine Untersuchung
< 50 %	—	—	> 50 %
		—	< 50 %
		—	keine Untersuchung

PBI 131 (48 h)

	vor	nach	
> 0,3 %/l	10	6	> 0,3 %/l
		2	< 0,3 %/l
		2	keine Untersuchung
< 0,3 %/l	2	2	> 0,3 %/l
			< 0,3 %/l
			keine Untersuchung
keine Untersuchung	3	1	> 0,3 %/l
		1	< 0,3 %/l
		1	keine Untersuchung

2. *Plasmaeiweissjod*
bei 16 Fällen

	vor	nach	
> 8 gamma %	12	—	> 8 gamma %
		8	< 8 gamma %
		4	keine Untersuchung
< 8 gamma %	4	—	> 8 gamma %
		3	< 8 gamma %
		1	keine Untersuchung

3. *Grundumsatz*
bei 17 Fällen

	vor	nach	
> + 30 %	7	1	> + 30 %
		5	< + 30 %
		1	keine Untersuchung
< + 30 %	10	—	> + 30 %
		4	< + 30 %
		6	keine Untersuchung

d) *Dauer und Dosis*

Dauer: Wir haben Kontrollen durchgeführt an Patienten, welche zwischen einem Monat und 16 Monaten unter Perchlorat-Therapie standen.

Dosis: Die Initialdosis, die wir verabfolgten, variierte zwischen 200 mg/d und 1600 mg/d, die Erhaltungsdosis zwischen 200 mg/d und 900 mg/d.

Aus den 19 Fällen, welche wir beobachtet haben, lässt sich keine allgemeine Regel über die Dauer der Applikation von Perchlorat, noch über seine Dosierung aufstellen. Wir können jedoch feststellen, dass in den meisten Fällen spätestens nach einem Monat eine deutliche Besserung der Hyperthyreose eingetreten ist. Die initiale Dosis wurde von uns nach individuellen Gesichtspunkten gewählt. Bei der Erhaltungsdosis konnten wir häufig feststellen, dass der Patient selbst die Dosierung seiner Medikation, nachdem wir ihm eine Erhaltungsdosis empfohlen hatten, geschickt nach seinen subjektiven Symptomen gesteuert hat.

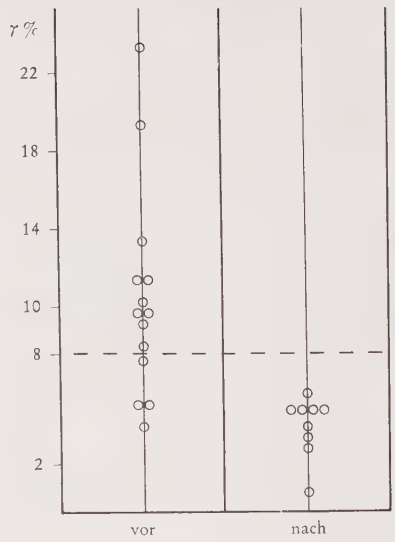
e) *Nebenwirkungen*

Zunahme der Struma	2 Patienten	(Fall 4, 19)
Auftreten eines Exophthalmus	1 Patient	(Fall 19)
Medikamentenexanthem	1 Patient	(Fall 2)

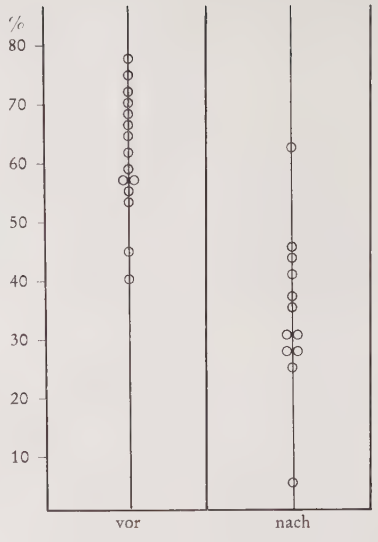
Resultate der Schilddrüsen-Funktionsprüfung mit Radiojod J 131 vor und nach Therapie.

Fall		Speicherung in % der abgegebenen Menge Radiojod J-131						GPA %/l	PBI 131 %/l	CR %
		Schilddrüse			*Blut in rel. Einh.*					
		2 h	24 h	48 h	2 h	24 h	48 h	48 h	48 h	
1.	vor	64	88	64	100	73	111	5,1	2,7	51
	nach	64	50	34	100	71	81	5,4	4,8	90
3.	vor	17	63	55	100	11	0	0,187	0,180	97
	nach	20	38	42	100	3	0	0,19	0,18	96
4.	vor	81	83	74	100	105	132	1,5	1,35	90
	nach	13	33	24	100	61	57	0,78	0,195	25
5.	vor	34	66	56	100	10	35	1,38	1,23	89
	nach	keine Untersuchung								
7.	vor	69	57	54	100	70	108	2,55	2,30	90
	nach	5	26	29	100	42	10	0,57	0,45	79
8.	vor	33	71	72	100	10	19	0,81	0,73	90
	nach	keine Untersuchung								
10.	vor	49	81	73	100	14	50	nicht gemessen		
	nach	36	66	61	100	11	28	1,75	1,68	96
11.	vor	90	80	66	64	79	100	nicht gemessen		
	nach	keine Untersuchung								
13.	vor	32	62	56	100	13	22	1,76	1,76	100
	nach	12	31	29	100	18	12	1,96	1,79	91
14.	vor	22	69	68	100	12	63	1,7	1,65	97
	nach	4	8	5	100	47	25	1,34	0,062	5
15.	vor	26	56	39	100	15	24	2,3	2,2	95
	nach	24	48	36	100	15	27	2,81	2,81	100
16.	vor	75	61	44	100	124	152	3,1	2,5	88
	nach	15	33	27	100	23	13	1,79	1,61	90
17.	vor	18	65	59	100	20	20	nicht gemessen		
	nach	4	29	27	100	93	58	0,36	0,26	73
18.	vor	12	61	57	100	7	10	0,125	0,125	100
	nach	14	48	48	100	8	8	0,17	0,15	90
19.	vor	23	82	77	100	32	35	0,88	0,84	95
	nach	35	68	50	100	43	56	2,37	2,25	95

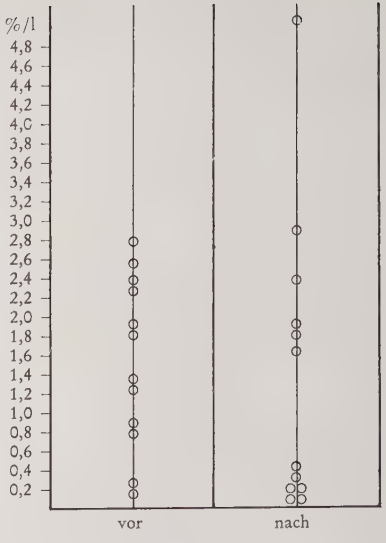
Zeichenerklärung:
PBI 131 = Plasma Bound Iodine 131
GPA = Gesamtplasmaaktivität
CR = Conversionrate



Plasma — Eiweiss — Jod in gamma% vor (16 Fälle) und nach (11 Fälle) der Behandlung mit Perchlorat. Die Messungen erfolgten nach der Methode von Barker. Die obere Normgrenze beträgt 8,0 gamma%.



J 131 — Aufnahme in die Schilddrüse nach 48h, gemessen in % der abgegebenen Menge Radiojod J 131 vor (15 Fälle) und nach (12 Fälle) der Therapie mit Perchlorat.



PBI 131 nach 48h gemessen in %/Ltr. Plasma vor (12 Fälle) und nach (12 Fälle) Behandlung mit Perchlorat.

Zusammenstellung der Funktionsprüfung mit J 131
und nach der Therapie mit Perchlorat.

	J 131 Uptake 2 h		24 h		48 h		*PBI 131* 48 h	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	64	64	88	50	64	34	2,7	4,8
3.	17	20	63	38	55	42	0,18	0,18
4.	81	13	83	33	74	24	1,35	0,195
5.	34		66		56		1,23	
7.	69	5	57	26	54	29	2,3	0,45
8.	33		71		72		0,73	
10.	49	36	81	66	73	61		1,68
11.	90		80		66			
13.	32	12	62	31	56	29	1,76	1,79
14.	22	4	69	8	68	5	1,65	0,062
15.	26	24	56	48	39	36	2,2	2,81
16.	75	15	61	33	44	27	2,5	1,61
17.	18	4	65	29	59	27		0,26
18.	12	14	61	48	57	48	0,125	0,15
19.	23	35	82	68	77	50	0,84	2,25
Mittelwerte (M)	43	20,5	69,7	39,8	60,9	34,3	1,46	1,35
s	43 ± 13 (± 30 %)	20,5 ± 16,7 (± 81 %)	69,7 ± 10,1 (± 14,5 %)	39,8 ± 16,4 (41 %)	60,9 ± 10,6 (± 17 %)	34,3 ± 14 (± 41 %)		
p	< 0,001		< 0,001		< 0,001			

Zeichenerklärung: s = Standardabweichung p = Signifikanz

Abfall der J-131-Speicherung zwischen 24—48 h vor und nach der Behandlung mit Perchlorat

	vor x	*nach* x'		*vor* x	*nach* x'
1.	1,38	1,47	13.	1,11	1,07
3.	1,15	0,90	14.	1,02	1,60
4.	1,12	1,37	15.	1,44	1,33
5.	1,18	—	16.	1,39	1,22
7.	1,06	0,90	17.	1,10	1,07
8.	0,98	—	18.	1,07	1,00
10.	1,11	1,08	19.	1,06	1,36
11.	1,21	—			

Die Berechnung des Quotienten (x) 24/48 h ergibt vor der Therapie mit Perchlorat im Mittel:

$$Mx = 1{,}16$$

nach Perchlorat:

$$Mx' = 1{,}20$$

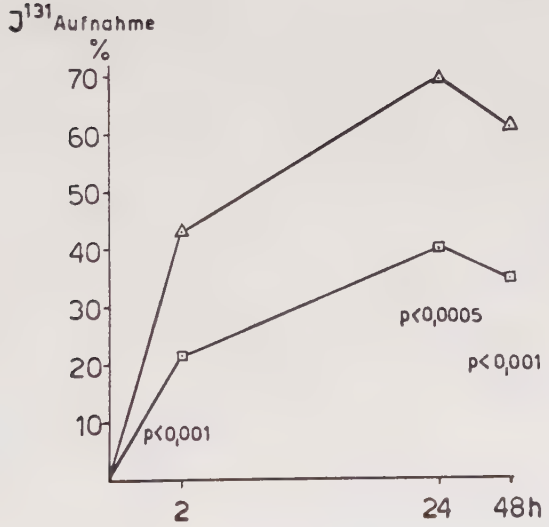
Die Berechnung der Standardabweichung ergibt:

$$s = 1{,}16 \pm 6\ \%$$ vor Perchlorat

$$s = 1{,}20 \pm 6\ \%$$ nach Perchlorat

Zwischen diesen beiden Werten besteht keine statistische Signifikanz:

$$p = 0{,}55$$



Legende: Kurve der Mittelwerte der J 131 Aufnahme

△——△ vor Behandlung mit ClO_4

□——□ nach Behandlung mit ClO_4

1) Frau A. M., geb. 1920 (Fall 1)

	vor Therapie	*nach 1 Woche Therapie*	*nach 5 Monaten Therapie*
Müdigkeit	+		—
Nervosität	+		+
gesteigerte Temperatur-abhängigkeit	—		—
Herzklopfen	—		—
Struma	diffus, weich Halsumfang 34 cm		diffus, weich Halsumfang 32,5 cm
Puls	80	75	80
Blutdruck	110/55		120/70
Körpergewicht			
Appetit	+		+
Tremor	+		—
Schweiss	+		—
Durchfälle			
Hyperdefäk.	—		—
Augensymptome			
Gräfe	+		—
Möbius			
Stellwag			
Exophthalmus	++		+

Plasma — Eiweiss — Jod: vor Therapie: 10,1 gamma%
nach Therapie: 4,8 gamma%

Schilddrüsen-Funktions-Prüfung mit Radiojod J 131
Speicherung in % der abgegebenen Menge Radiojod.

vor Therapiebeginn			*Schilddrüse*	*Blut rel. %*
2 h			64 %	100 %
24 h			68 %	73 %
48 h			64 %	111 %
Gesamtplasmaaktivität	(48 h)	5,1 %/l		
PBI 131	(48 h)	2,7 %/l		
Conversionrate		51 %		

nach 5 Monaten ClO_4-Therapie			*Schilddrüse*	*Blut rel. %*
2 h			64 %	100 %
24 h			50 %	71 %
48 h			34 %	81 %
Gesamtplasmaaktivität	(48 h)	5,4 %/l		
PBI 131	(48 h)	4,8 %/l		
Conversionsrate		90 %		

Es finden sich auch in der Kontroll-Untersuchung sämtliche Kriterien einer ausgeprägten Hyperthyreose mit sehr raschem Jodumsatz. Im Vergleich zur ersten Untersuchung ist wohl die Maximalspeicherung etwas vermindert, gemessen am PBI 131 ist der Jodumsatz jedoch noch rascher.
Dosierung des Perchlorats: Initialdosis 600 mg/d während eines Monats, dann Erhaltungsdosis von 400 mg/d während 4 Monaten, anschliessend Tracer.

2) Herr A. T., geb. 1899 (Fall 16)

	vor Therapie	*nach 4 Wochen Therapie*	*nach 6 Monaten Therapie*
Müdigkeit	+		—
Nervosität	+		—
gesteigerte Temperaturabhängigkeit	—		—
Herzklopfen	+		—
Struma	kaum palpabel Schilddrüsengegend pulsierend		keine Zunahme des Halsumfanges
Puls	104	75	84
Blutdruck	165/65		140/75
Körpergewicht	62,5 kg/Abnahme	65,3 kg	67 kg
Appetit	++		+
Tremor	++		+
Schweiss	+		—
Durchfälle			
Hyperdefäk.	+		—
Augensymptome:			
Gräfe			
Möbius			
Stellwag			
Exophthalmus			
Grundumsatz:		vor Therapie	+ 75 %
		nach 3 Wochen Therapie	+ 25 %
		nach 13 Monaten Therapie	+ 27 %
Plasma — Eiweiss — Jod:		vor Therapie: 12,6 gamma%	
		nach Therapie: 5,1 gamma%	

Schilddrüsen-Funktions-Prüfung mit Radiojod J 131
Speicherung in % der abgegebenen Menge Radiojod.

vor Therapiebeginn

			Schilddrüse	*Blut rel. %*
2 h			75 %	100 %
24 h			61 %	124 %
48 h			44 %	152 %
Gesamtplasmaaktivität	(48 h)	3,1 % l		
PBI 131	(48 h)	2,72 % l		
Conversionrate		88 %		

nach 13 Monaten ClO_4-Therapie

			Schilddrüse	*Blut rel. %*
2 h			15 %	100 %
24 h			33 %	23 %
48 h			27 %	13 %
Gesamtplasmaaktivität	(48 h)	1,79 %/l		
PBI 131	(48 h)	1,61 %/l		
Conversionrate		90 %		

Bei der Beurteilung der Kontroll-Funktionsprüfung mit Jod 131 zeigten sich bei gedrosselter Jodaufnahme durch die Schilddrüse noch Zeichen eines beschleunigten Jodumsatzes. Gegenüber der ersten Untersuchung ist eine deutliche Hemmung des Jodumsatzes und vor allem der Jodaufnahme durch die Therapie mit Perchlorat erkennbar.
Dosierung des Perchlorates: Anfangsdosis: 600 mg täglich während 4 Wochen, dann Erhaltungsdosis von 300 mg täglich während 13 Monaten, anschliessend Tracer.

3) Frau B. G., geb. 1915 (Fall 4)

	vor Therapie	*nach 4 Wochen Therapie*	*nach 6 Monaten Therapie*
Müdigkeit	+		—
Nervosität	+ (ängstlich erregt)		—
gesteigerte Temperaturabhängigkeit	+		—
Herzklopfen	+		—
Struma	diffus, weich		Zunahme des Halsumfanges
Puls	120	80	80
Blutdruck	160/70		130/70
Körpergewicht	59,5 kg/Abnahme	63	68
Appetit			

	vor Therapie	*nach 4 Wochen Therapie*	*nach 6 Monaten Therapie*
Tremor	+		—
Schweiss	+		—
Durchfälle	—		—
Hyperdefäk.			
Augensymptome			
Gräfe	+		—
Möbius	+		—
Stellwag			
Exophthalmus	—		—

Grundumsatz: vor Therapie + 76 %
nach 6 Monaten Therapie + 23 %

Plasma — Eiweiss — Jod: vor Therapie: 23,5 gamma%
nach Therapie: 2,3 gamma%

Schilddrüsen-Funktions-Prüfung mit Radiojod J 131
Speicherung in % der abgegebenen Menge Radiojod.

vorher			*Schilddrüse*	*Blut rel. %*
2 h			81 %	100 %
24 h			83 %	105 %
48 h			74 %	132 %
Gesamtplasmaaktivität	(48 h)	1,5 % l		
PBI 131	(48 h)	1,35 % l		
Conversionrate		90 %		

nach 6 Monaten ClO_4-Therapie			*Schilddrüse*	*Blut rel. %*
2 h			13 %	100 %
24 h			33 %	61 %
48 h			24 %	57 %
Gesamtplasmaaktivität	(48 h)	0,78 %/l		
PBI 131	(48 h)	0,195 %/l		
Conversionrate		25 %		

Wenn wir die beiden Funktionsprüfungen mit J 131 vergleichen, so stellen wir fest, dass sich die Speicherkurve unter der Therapie normalisiert hat. Es bestehen allerdings noch angedeutet die Zeichen eines leicht beschleunigten Jodumsatzes bei normaler Jodaufnahme durch die Schilddrüse. Die Werte sind mit einer euthyreothen Stoffwechsellage zu vereinbaren.

Dosierung des Perchlorates:

1600 mg / Tag	—	13 Tage
1200 mg / Tag	—	10 Tage
900 mg / Tag	—	5 Tage
600 mg / Tag		

Diese Erhaltungsdosis von 600 mg wurde während drei Monaten eingenommen, sodann allmählich bis zum Kontrolltag abgebaut auf 200 mg pro Tag.

a) Die *subjektiven Symptome* sind unter der Therapie bei allen 19 Patienten zurückgegangen.

b) Die *objektiven Symptome:* Auch hier fanden wir bei allen 19 Patienten eine Besserung infolge der Behandlung mit Perchlorat, jedoch sind nicht alle Symtome in jedem Fall verschwunden. Wenn wir aber vom Symptom der Strumagrösse absehen, so können wir im Durchschnitt bei jedem Patienten einen Rückgang von über 80 % seiner objektiven Symptomatik beobachten.

c) *Laboratoriumsuntersuchungen:* Bei denjenigen Fällen, wo eine Nachkontrolle möglich war, ergab diese eine eindeutige Senkung des erhöhten PBI 127 und des Grundumsatzes auf normale Werte. Die Funktionsprüfungen mit J 131 ergaben bemerkenswerte Resultate. Die J 131-Speicherung wurde durch die Cl O_4-Therapie sehr deutlich herabgesetzt. Die statistische Ausrechnung zeigte, dass nach 2, 24 und 48 h durch Cl O_4 die Speicherung signifikant gesenkt wurde. Die Werte von p waren alle kleiner als 0,001. Dies weist darauf hin, dass in Übereinstimmung mit der bisher bekannten Wirkungsweise von Cl O_4 bei unseren Fällen die erste Hormonphase, das heisst die Jodidspeicherung durch Cl O_4, gehemmt wird. Im Gegensatz dazu verläuft die Speicherungskurve von J 131 zwischen 24 und 48 h vor und nach der Therapie gleich. Der Abfall zwischen dem 24 und 48 h-Wert wird durch die Behandlung nicht verändert.

Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass der intrathyreoidale Jodstoffwechsel durch Cl O_4 nicht direkt beeinflusst wird. Jodumsatzindex und PBI 131 nach 48 Stunden ergaben keine einheitlichen Ergebnisse.

d) *Dosierung und Dauer der Therapie:* Nach unseren Erfahrungen wird man mit einer durchschnittlichen Initialdosis von zirka 1000 mg/d in 3 bis 4 Einzeldosen und einer Erhaltungsdosis von zirka 400 bis 600 mg/d günstige Resultate erzielen. Diese Regel

ist auf keinen Fall starr zu handhaben, denn besonders die Erhaltungsdosis wird man durch regelmässige Kontrollen dem Einzelfall anpassen müssen. Die Erfahrungen anderer Autoren bestätigen, dass mit der erwähnten Initialdosis meist nach 2 bis 3 Wochen ein objektivierbarer Rückgang der Symptome erzielt wird und dass bei der besagten Erhaltungsdosis und regelmässiger Kontrolle man über Monate und Jahre hin mit der Therapie weiterfahren soll, um einen bleibenden Rückgang der hyperthyreotischen Symptome zu erhalten, ohne toxische und allergische Nebenwirkungen befürchten zu müssen.

e) *Toxizität und Nebenwirkungen:* Diese sind nach der Literatur und nach unseren Erfahrungen beim Perchlorat sehr gering. Wir haben bei unseren 19 Patienten keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet. Bei einer Patientin (Fall 2) trat nach einer Therapiedauer von 4 Wochen ein Exanthem auf, möglicherweise eine allergische Wirkung von Perchlorat.
Sowohl die Zunahme der Schilddrüsengrösse (bei uns in 2 Fällen beobachtet, vgl. oben) als auch das Auftreten eines Exophthalmus (Fall 1) unter der Perchlorattherapie sind keine spezifischen Effekte dieses Medikamentes. Die Zunahme der Schilddrüsengrösse beruht vermutlich auf einer vermehrten Ausschütttung von TSH, die unter jeder thyreostatischen Behandlung auftreten kann. Das Entstehen eines Exophthalmus während thyreostatischer Therapie ist bis heute nicht eindeutig zu erklären.

IV. Zusammenfassung

1. 19 Fälle von Hyperthyreose wurden mit Perchlorat behandelt und nachuntersucht.
2. Alle Fälle zeigten einen Rückgang der subjektiven und objektiven Symptome.
3. Es konnte eine signifikante Hemmung der J 131-Aufnahme der Schilddrüse durch Perchlorat nachgewiesen werden.
4. Nebenwirkungen wurden auffallend selten beobachtet.

An dieser Stelle möchte ich noch gerne allen meinen Professoren und Lehrern danken, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht hätte geschrieben werden können. Mein besonderer Dank gilt PD Dr. A. Walser, unter dessen Leitung ich arbeiten durfte. Ich danke auch PD Dr. H. Lüthy und Dr. R. Gubler vom Röntgeninstitut des Bürgerspitals, die mir freundlicherweise behilflich waren bei der Ausführung und Auswertung der Radiojod J 131-Funktionsprüfung, sowie Fräulein E. Huber und Fräulein E. Ehrsam für ihre Mithilfe bei der Bestimmung der PBI-Werte.

V. Literatur

1. D. Beuthe, Fortschr. Med. 77, 317 (1959).
2. B. Choné, H. Desaga und H. Teller, Münch. med. Wschr. 100, 1326 (1958).
3. J. Crooks und E. J. Wayne, Lancet 1960, I, 401.
4. H. Deglmann, Medizinische 1958, 1403.
5. A. L. Franklin, I. L. Chaikoff und S. R. Lerner, J. biol. Chem. 153, 151 (1944).
6. A. F. Godley und J. B. Stanbury, J. clin. Endocrin. 14, 70 (1954).
7. B. Kark, med. Klin. 53, 1498 (1958).
8. H. Kleinsorg und H. L. Krüskemper, Dtsch. med. Wschr. 82, 1491 (1957).
9. W. Kratzer, Aerztl. Prax. XI, 968 (1959).
10. H. L. Krüskemper, Arzneimittel-Forsch. 10, 13 (1960).
11. H. L. Krüskemper «Internist» 1, 436 (1960).
12. P. Kummer, Dtsch. med. Wschr. 84, 2199 (1959).
13. R. E. Lee, R. L. Vernier und R. A. Ulstrom, New Engl. J. of Med. 1961, 1221.
14. M. E. Morgans und W. R.Trotter, Lancet 1954, I, 749.
15. J. B. Wyngaarden, B. M. Wright und P. Ways, Endocrinology 50, 537 (1952).
16. J. B. Wyngaarden, J. B. Stanbury und B. Rapp, Endocrinology 52, 568 (1953).